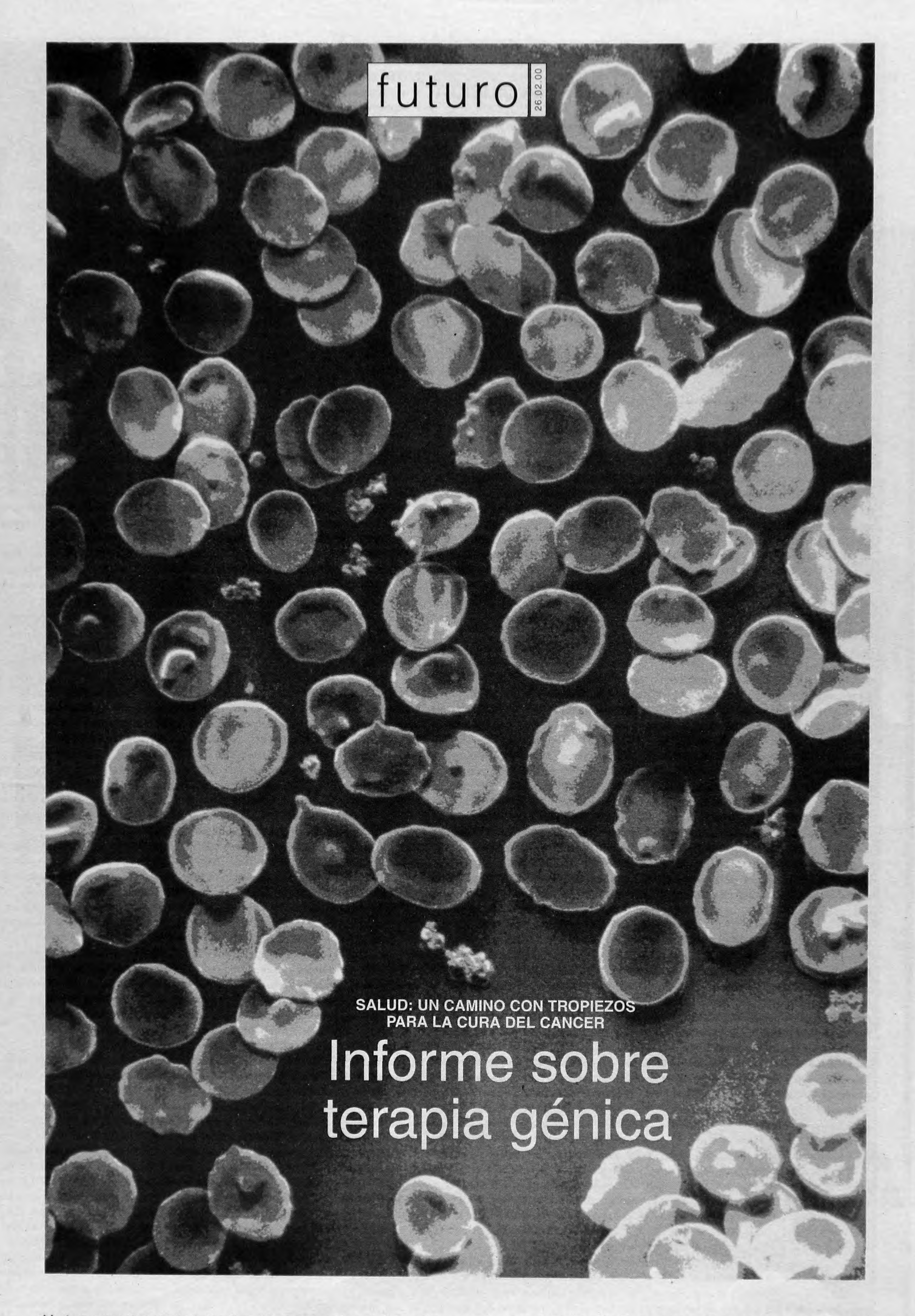
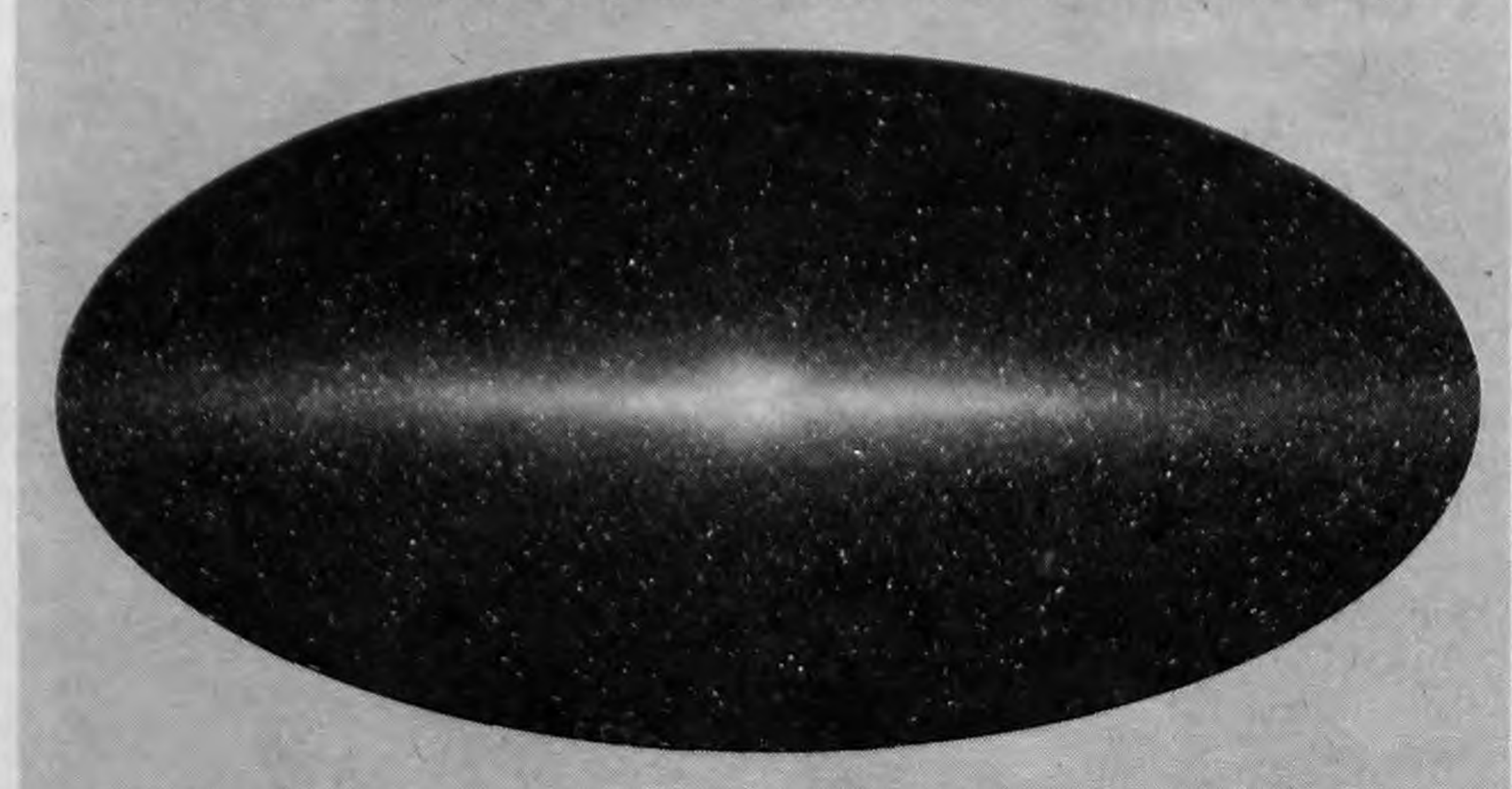


Varios aspectos de la investigación en terapia génica están actualmente sujetos a debate como resultado de la muerte de un paciente que participaba de un ensayo clínico. Pero al mismo tiempo algunas de estas modernas herramientas terapéuticas diseñadas para combatir el cáncer siguen superando con éxito las distintas etapas que plantea el método científico para comprobar su eficacia. En su entrega mensual de Salud, **Futuro** analiza el estado de situación de estas terapias, algunas de las cuales probablemente verán la luz dentro de pocos años.

DIALOGO CON EL COSMOLOGO MARTIN REES

“Estamos en los inicios de la evolución”



POR XAVIER PUJOL GEBELL
El País de Madrid

En cosmología no hay un antes ni un después. La línea del tiempo discurre de forma continua y en ella el Big Bang, la gran explosión que originó el Universo actual, no es más que un punto de inflexión que pudo estar precedido de otras explosiones y de otros universos. En todo caso, afirma Martin Rees (británico), uno de los cosmólogos más influyentes de esta segunda mitad de siglo, estamos justo al principio de la evolución y el futuro, de acuerdo con evidencias recientes, tal vez nos lleve a un Universo “más grande, frío y vacío”.

–¿Tiene algún sentido a estas alturas discutir si el Big Bang existió?

–Yo creo, con un margen de seguridad del 99%, que el Universo actual se originó a partir de un estado caliente y denso surgido de una explosión. Hay, además, evidencias fiables que nos permiten seguir la evolución cósmica desde que el Universo tenía un solo segundo de antigüedad. Antes de ese primer segundo no podemos estar seguros de qué ocurrió ni tampoco podemos recrear en el laboratorio las condiciones y las leyes físicas que seguramente imperaron.

–¿Podría definir ese segundo de tiempo como una de las grandes fronteras de la cosmología?

–En parte sí. Entender las condiciones primigenias del Universo puede ayudar a entender cómo ha evolucionado y, sobre todo, cómo a partir de un principio único ha surgido un sistema complejo de estrellas y galaxias en el que, por lo que sabemos hasta ahora, tan sólo hay vida en un único planeta.

CUESTION DE (FRACCIONES) SEGUNDO

–¿Qué puede explicarse de esas primeras fracciones de segundo?

–Por ahora todo son especulaciones que alcanzan hasta una fracción extraordinariamente pequeña de tiempo (10-36 segundos). Prácticamente todo el mundo admite que existe una teoría unificada de fuerzas que implica procesos en condiciones muy extremas, aunque no todos están de acuerdo con un único modelo teórico. Mientras no se disponga de una teoría para explicar este tiempo tan corto pero tan crucial, hay que concentrarse en tratar de entender por qué el Universo está en expansión.

–¿Hubo algo antes?

–La física anterior a esos 10-36 segundos es todavía incierta. Pero es importante tratar de establecer con claridad los límites de la cosmología. Incluso teniendo una teoría fundamental, no podría explicarse la complejidad del Universo, de los sistemas que luego han permitido su evolución y la aparición de la vida.

–No está contestando la pregunta.

–No podemos ni debemos hablar de un antes y un después porque la idea de tiempo es como una línea continua. Hay que pensar si el Big Bang fue el origen primigenio o si el Universo actual procede de otros universos anteriores. El tiempo no empieza en el Big Bang. Puede ser que hubiera otros antes.

–A pesar de los distintos modelos propuestos se mantiene la idea de que el Universo se expande...

–En efecto, pero tal vez deberíamos preguntarnos antes cómo el Universo, que es en sí mismo tan grande, pudo originarse a partir de algo mucho más pequeño, más denso. Ese es el misterio original. A partir de ahí debemos tratar de entender por qué toma la dirección que toma y se mantiene de esa forma a lo largo de 10.000 millones de años. La teoría inflacionaria de la evolución del Universo considera que éste se expandió muy rápidamente en los primeros instantes para sincronizar luego su velocidad con la formación de estrellas, galaxias y planetas. Para dar validez a esta idea es preciso comprobar las condiciones que se dieron en ese momento.

–¿Continúa expandiéndose?

–La observación del Universo lejano debe proporcionar, al menos en teoría, información sobre su velocidad de expansión. Lo lógico sería esperar que en esos primeros instantes la aceleración fuera mayor pero, en realidad, parece que es al revés. Si llegara a comprobarse ese extremo, nos estaría indicando que hay algo así como una fuerza extra en el Universo. La idea ya fue expresada en 1917 por Albert Einstein cuando definió la constante cosmológica y, en el fondo, sería algo así como una fuerza gravitatoria negativa. El pronóstico que se desprende de esta teoría es que el Universo en el futuro tenderá a ser frío, oscuro y vacío.

–Queda descartada, por lo tanto, la idea de un Universo que tiende al colapso.

–Parece claro que el Universo tiende a ser más grande de lo que lo ha sido estos últimos 10.000 millones de años. Recién estamos en los inicios de la evolución, en los comienzos de la expansión del Universo.

–¿Qué información sobre la evolución nos aporta un agujero negro?

–Un agujero negro es una zona donde hay una fuerte tendencia al colapso. Es la situación inversa al Big Bang. Hemos descubierto en los últimos años que existen muchos agujeros negros y que coinciden con lo que sería la fase final de las estrellas. Hay agujeros negros en el centro de cada galaxia que son enormes, tan grandes como miles de estrellas. Y eso es importante porque, tal y como predijo Einstein, la noción de espacio y tiempo cerca de ellos está distorsionada. Si pudiéramos orbitar muy cerca de un agujero negro, el reloj correría muy despacio y podríamos ver el futuro en lo que para nosotros sería un período de tiempo muy corto. Por otra parte, las condiciones en el centro de un agujero negro son muy extremas y no se pueden reproducir. Para tratar de explicarlas se ha desarrollado una nueva teoría de gravitación cuántica que explica algunos de estos fenómenos.

–¿Existe alguna explicación del origen de la vida?

–Todavía no hay respuestas para eso. Lo único que sabemos a ciencia cierta es que el futuro va a ser mucho más largo que el pasado y que la vida humana no es la culminación de la evolución. No sabemos en qué condiciones ni con qué combinación de elementos se puede originar la vida ni mucho menos llevar a la vida inteligente. Tampoco sabemos si puede existir vida en otros planetas. Si pudiéramos descubrir que la vida empezó al menos en dos lugares independientes podríamos estar casi seguros de que hay vida en otras galaxias o que la hubo en otros tiempos.

POR AGUSTIN BIASOTTI

Para muchos de los científicos que se dedican a investigar las terapias génicas, la muerte en septiembre del año pasado de un paciente que participaba de un ensayo clínico dirigido a evaluar la toxicidad de uno de sus exponentes no sólo fue algo completamente inesperado. Sencillamente era una posibilidad tan poco probable que no cabía siquiera dentro de los peores pronósticos. Pues si había algo de lo que se creía estar seguro con respecto a estas modernas herramientas biomédicas, era de que carecían de los riesgos que, en mayor o menor grado, acompañan normalmente toda intervención con fines terapéuticos.

Pero algo falló, sembrando de un día para el otro un montón de interrogantes en este joven campo de investigación. Y aunque se acepta abiertamente que esta tragedia es el resultado directo de la terapia génica en experimentación, los científicos todavía no han conseguido reunir todas las piezas del rompecabezas, por lo que la causa última sigue siendo un misterio. Sin embargo, estos sucesos no se han traducido en una marcha atrás ni en un ralentamiento de la investigación. Por el contrario, los estudios siguen cosechando resultados cada vez más interesantes y atractivos.

Todo hace suponer que será la oncología la primera especialidad médica en sumar estas terapias a su arsenal terapéutico. El último Congreso Internacional de Terapia Génica en Cáncer que se realizó en los Estados Unidos en diciembre último fue un signo de ello; allí se presentaron varios ensayos clínicos muy avanzados que refieren resultados realmente prometedores para la lucha contra esta enfermedad. Según los especialistas en el tema, se estima que las primeras terapias génicas contra el cáncer estarán disponibles para uso masivo dentro de 3 o 4 años.



QUE ES LA TERAPIA GENIC

Muchas enfermedades son el resultado del ma
funcionamiento de ciertos grupos de células, cé
lulas que funcionan mal porque los genes que go
biernan su funcionamiento están alterados. La te
rapia génica va a la raíz del problema: pretend
introducir en estas células enfermas los genes qu
necesitan para funcionar correctamente, gene
"terapéuticos".

¿Cómo se pueden introducir estos genes en la
células enfermas (células "de interés") y no en la
otras? A través de los virus que, a fin de cuentas
son los que más saben de ello. Pero para evita
el riesgo que representan los virus, los científico

UNA TERAPIA EN PAÑALES

Ante todo, es importante no perder de vista que los sucesos que aquí se relatan son algunos de los primeros pasos de una terapia cuyos ensayos clínicos cuentan con apenas algo más de diez años de vida. Cuando, por aquel entonces, el concepto del que parte la terapia génica comenzó a tomar forma –introducir genes en las células enfermas de los pacientes para compensar la falta o el funcionamiento defectuoso de otros genes que dan lugar a una enfermedad–, su puesta en práctica parecía bastante simple. Sin embargo las cosas no fueron tan fáciles. Los científicos tuvieron que lidiar con numerosas dificultades –quizá la más persistente sea la corta duración de los efectos terapéuticos–, que requirieron una mejor comprensión de los procesos inmunológicos y de los fenómenos tóxicos asociados a esta terapia, acompañado de un cada día más sofisticado diseño de los sistemas empleados para introducir los genes, verdaderas maravillas de la biología molecular. A la terapia génica siempre se le atribuyeron dos ventajas que la colocaban por encima de las otras terapias convencionales. En primer lugar, esta terapia no tenía por qué conformarse con calmar los síntomas de las enfermedades ni con resolver las distintas alteraciones que éstas ocasionan. Su declaración de principios fue más radical: remontarse a las raíces de donde nacen las enfermedades, a aquellas alteraciones genéticas que las ocasionan, para resolverlas y de esta forma curar al paciente. Es por ello que sus primeros pasos se dirigieron a las numerosas enfermedades hereditarias, cuya aparición está más relacionada con la carga genética de quien la padece que con posibles influencias ambientales. Estas enfermedades son apodadas “huérfanas”, pues como afectan a un reducido número de personas no suelen atraer el interés de la industria farmacéutica.

UNA TERAPIA SEGURA

La otra ventaja que también se le atribuyó a la terapia génica era carecer de los peligrosos efectos colaterales o adversos que pueden ocasionar las terapias convencionales. Como recuerda un reciente editorial de la prestigiosa revista científica *The Lancet*, durante mucho tiempo la terapia génica fue considerada “segura”. Segu-
ra porque los vehículos de los que se vale par
introducir los genes terapéuticos en el organis
mo del paciente son diseñados y desarrollado
cuidadosamente en laboratorio previendo de an
temano sus peligros potenciales. Los vehículo
más comúnmente usados –los llamados vecto
res virales– son virus a los que se les quitan aque
llos genes que les permiten reproducirse dentr
del organismo y ocasionar la enfermedad, par
poner en su lugar los genes terapéuticos que ha
de ser metidos de contrabando en las células en
fermas.

Pero en los últimos años las cosas han cam
biado un poco. Si bien las enfermedades here
ditarias siguen en la mira de los investigadore
que trabajan en terapia génica, actualmente e
foco se ha desplazado a dolencias que afectan
mayores porcentajes de la población mundia
(que ejercen más presión sobre la ciencia y re
presentan un mercado más apetitoso para la in
dustria biotecnológica), como son las enferme
dades autoinmunes, cardiovasculares, degene
rativas y el cáncer. En cuanto a su seguridad, es
te tema merece un párrafo aparte.

SUCESOS INESPERADOS

Jesse Gelsinger era un joven de Arizona, Es
tados Unidos, que padecía una rara enfermeda
hereditaria (causada por una deficiencia en l
enzima otnithina transcarbamylasa) que, com
la gran mayoría de estas enfermedades “huérfa
nas”, no tiene cura, y que aun siendo tratad
con dieta y fármacos puede conducir a la muer
te. En 1999, Gelsinger tomó parte del protoco
lo de investigación #9512-139 del Instituto d
Terapia Génica Humana de la Universidad d
Pennsylvania, que tenía por objetivo determi
nar cuál era el grado de toxicidad de cierta te
rapia génica en experimentación.

Para sorpresa de los mismos investigadores
el 17 de septiembre Gelsinger murió. Y no pre
cisamente a causa de su enfermedad. Cuando l
noticia se hizo pública los medios no pudiero
sino preguntarse qué había sido de la supuest
inocuidad de estas terapias.

La comunidad científica, como suele suced
en estos casos, se tomó su tiempo para respon
der. Entre el 8 y el 10 de diciembre, el Comit
Asesor de ADN Recombinante (*Recombinan*
DNA Advisory Committee, RAC), organismo de
pendiente de la Administración de Drogas
Medicamentos de los Estados Unidos (*Food An*

DIALOGO CON EL COSMOLOGO MARTIN REES

"Estamos en los inicios de la evolución"



POR XAVIER PUJOL GEBELL
El País de Madrid

En cosmología no hay un antes ni un después. La línea del tiempo discurre de forma continua y en ella el Big Bang, la gran explosión que originó el Universo actual, no es más que un punto de inflexión que pudo estar precedido de otras explosiones y de otros universos. En todo caso, afirma Martin Rees (británico), uno de los cosmólogos más influyentes de esta segunda mitad de siglo, estamos justo al principio de la evolución y el futuro, de acuerdo con evidencias recientes, tal vez nos lleve a un Universo "más grande, frío y vacío".

–¿Tiene algún sentido a estas alturas discutir si el Big Bang existió?

–Yo creo, con un margen de seguridad del 99%, que el Universo actual se originó a partir de un estado caliente y denso surgido de una explosión. Hay, además, evidencias fiables que nos permiten seguir la evolución cósmica desde que el Universo tenía un solo segundo de antigüedad. Antes de ese primer segundo no podemos estar seguros de qué ocurrió ni tampoco podemos recrear en el laboratorio las condiciones y las leyes físicas que seguramente imperaron.

–¿Podría definir ese segundo de tiempo como una de las grandes fronteras de la cosmología?

–En parte sí. Entender las condiciones primigenias del Universo puede ayudar a entender cómo ha evolucionado y, sobre todo, cómo a partir de un principio único ha surgido un sistema complejo de estrellas y galaxias en el que, por lo que sabemos hasta ahora, tan sólo hay vida en un único planeta.

CUESTION DE (FRACCIONES) SEGUNDO

–¿Qué puede explicarse de esas primeras fracciones de segundo?

–Por ahora todo son especulaciones que alcanzan hasta una fracción extraordinariamente pequeña de tiempo (10-36 segundos). Prácticamente todo el mundo admite que existe una teoría unificada de fuerzas que implica procesos en condiciones muy extremas, aunque no todos están de acuerdo con un único modelo teórico. Mientras no se disponga de una teoría para explicar este tiempo tan corto pero tan crucial, hay que concentrarse en tratar de entender por qué el Universo está en expansión.

–¿Hubo algo antes?

–La física anterior a esos 10-36 segundos es todavía incierta. Pero es importante tratar de establecer con claridad los límites de la cosmología. Incluso teniendo una teoría fundamental, no podría explicarse la complejidad del Universo, de los sistemas que luego han permitido su evolución y la aparición de la vida.

–No está contestando la pregunta.

–No podemos ni debemos hablar de un antes y un después porque la idea de tiempo es como una línea continua. Hay que pensar si el Big Bang fue el origen primigenio o si el Universo actual procede de otros universos anteriores. El tiempo no empieza en el Big Bang. Puede ser que hubiera otros antes.

–A pesar de los distintos modelos propuestos se mantiene la idea de que el Universo se expande...

–En efecto, pero tal vez deberíamos preguntarnos antes cómo el Universo, que es en sí mismo tan grande, pudo originarse a partir de algo mucho más pequeño, más denso. Ese es el misterio original. A partir de ahí debemos tratar de entender por qué toma la dirección que toma y se mantiene de esa forma a lo largo de 10.000 millones de años. La teoría inflacionaria de la evolución del Universo considera que éste se expandió muy rápidamente en los primeros instantes para sincronizar luego su velocidad con la formación de estrellas, galaxias y planetas. Para dar validez a esta idea es preciso comprobar las condiciones que se dieron en ese momento.

–¿Continúa expandiéndose?

–La observación del Universo lejano debe proporcionar, al menos en teoría, información sobre su velocidad de expansión. Lo lógico sería esperar que en esos primeros instantes la aceleración fuera mayor pero, en realidad, parece que es al revés. Si llegara a comprobarse ese extremo, nos estaría indicando que hay algo así como una fuerza extra en el Universo. La idea ya fue expresada en 1917 por Albert Einstein cuando definió la constante cosmológica y, en el fondo, sería algo así como una fuerza gravitatoria negativa. El pronóstico que se desprende de esta teoría es que el Universo en el futuro tenderá a ser frío, oscuro y vacío.

–Queda descartada, por lo tanto, la idea de un Universo que tiende al colapso.

–Parece claro que el Universo tiende a ser más grande de lo que lo ha sido estos últimos 10.000 millones de años. Recién estamos en los inicios de la evolución, en los comienzos de la expansión del Universo.

–¿Qué información sobre la evolución nos aporta un agujero negro?

–Un agujero negro es una zona donde hay una fuerte tendencia al colapso. Es la situación inversa al Big Bang. Hemos descubierto en los últimos años que existen muchos agujeros negros y que coinciden con lo que sería la fase final de las estrellas. Hay agujeros negros en el centro de cada galaxia que son enormes, tan grandes como miles de estrellas. Y eso es importante porque, tal y como predijo Einstein, la noción de espacio y tiempo cerca de ellos está distorsionada. Si pudiéramos orbitar muy cerca de un agujero negro, el reloj correría muy despacio y podríamos ver el futuro en lo que para nosotros sería un período de tiempo muy corto. Por otra parte, las condiciones en el centro de un agujero negro son muy extremas y no se pueden reproducir. Para tratar de explicarlas se ha desarrollado una nueva teoría de gravitación cuántica que explica algunos de estos fenómenos.

–¿Existe alguna explicación del origen de la vida?

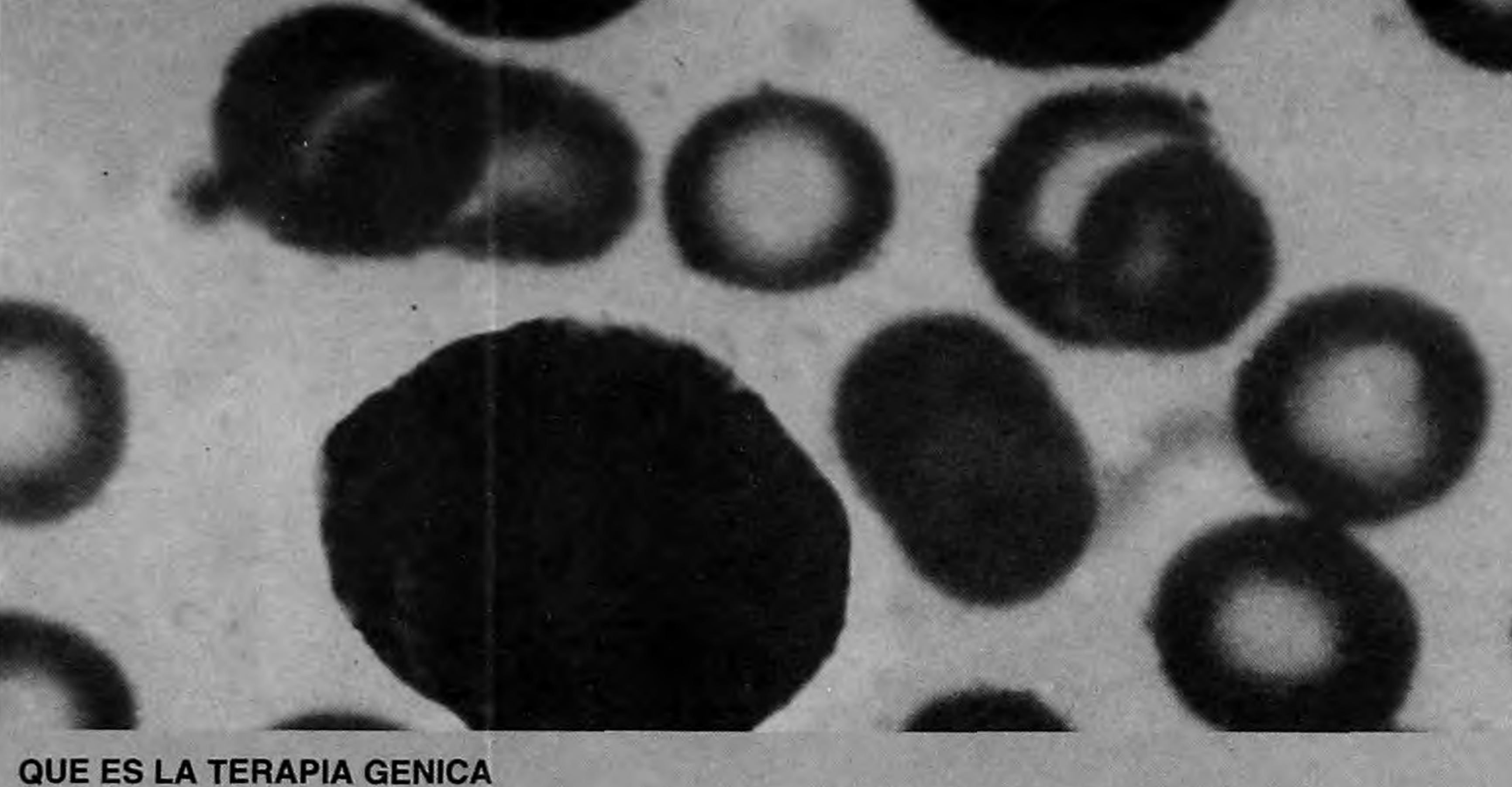
–Todavía no hay respuestas para eso. Lo único que sabemos a ciencia cierta es que el futuro va a ser mucho más largo que el pasado y que la vida humana no es la culminación de la evolución. No sabemos en qué condiciones ni con qué combinación de elementos se puede originar la vida ni mucho menos llevar a la vida inteligente. Tampoco sabemos si puede existir vida en otros planetas. Si pudiéramos descubrir que la vida empezó al menos en dos lugares independientes podríamos estar casi seguros de que hay vida en otras galaxias o que la hubo en otros tiempos.

POR AGUSTIN BIASOTTI

Para muchos de los científicos que se dedican a investigar las terapias génicas, la muerte en septiembre del año pasado de un paciente que participaba de un ensayo clínico dirigido a evaluar la toxicidad de uno de sus exponentes no sólo fue algo completamente inesperado. Sencillamente era una posibilidad tan poco probable que no cabía siquiera dentro de los peores pronósticos. Pues si había algo de lo que se creía estar seguro con respecto a estas modernas herramientas biomédicas, era de que carecían de los riesgos que, en mayor o menor grado, acompañan normalmente toda intervención con fines terapéuticos.

Pero algo falló, sembrando de un día para el otro un montón de interrogantes en este joven campo de investigación. Y aunque se acepta abiertamente que esta tragedia es el resultado directo de la terapia génica en experimentación, los científicos todavía no han conseguido reunir todas las piezas del rompecabezas, por lo que la causa última sigue siendo un misterio. Sin embargo, estos sucesos no se han traducido en una marcha atrás ni en un ralentamiento de la investigación. Por el contrario, los estudios siguen cosechando resultados cada vez más interesantes y atractivos.

Todo hace suponer que será la oncología la primera especialidad médica en sumar estas terapias a su arsenal terapéutico. El último Congreso Internacional de Terapia Génica en Cáncer que se realizó en los Estados Unidos en diciembre último fue un signo de ello; allí se presentaron varios ensayos clínicos muy avanzados que refieren resultados realmente prometedores para la lucha contra esta enfermedad. Según los especialistas en el tema, se estima que las primeras terapias génicas contra el cáncer estarán disponibles para uso masivo dentro de 3 o 4 años.



QUE ES LA TERAPIA GENICA

Muchas enfermedades son el resultado del mal funcionamiento de ciertos grupos de células, células que funcionan mal porque los genes que gobiernan su funcionamiento están alterados. La terapia génica va a la raíz del problema: pretende introducir en estas células enfermas los genes que necesitan para funcionar correctamente, genes "terapéuticos".

¿Cómo se pueden introducir estos genes en las células enfermas (células "de interés") y no en las otras? A través de los virus que, a fin de cuentas, son los que más saben de ello. Pero para evitar el riesgo que representan los virus, los científicos han aprendido a modificarlos, ingeniería genética mediante, dando lugar a los *vectores virales*. En teoría, crear un vector viral es bastante simple: se toma un virus que tenga especial predilección por las células de interés que se pretende tratar, se le quitan aquellos genes que permiten que el virus se reproduzca dentro del organismo humano y se colocan en su lugar los genes terapéuticos.

El siguiente paso es poner en contacto al vector viral con las células de interés. Para ello existen dos estrategias: inyectar el vector en el tejido que contiene a las células de interés (terapia in vivo) o extraer algunas células de interés del paciente, ponerlas en contacto con el vector en el laboratorio y volver a colocarlas, ahora infectadas por el vector, en su lugar de origen (terapia ex vivo).

En el caso de las terapias génicas desarrolladas para tratar distintos tipos de cáncer, los científicos corren al menos con una ventaja. El objetivo ya no es curar la célula tumoral sino destruirla, con lo cual no hay que preocuparse porque los genes terapéuticos sigan vigentes a medida que las células de interés mueren y son reemplazadas por otra generación de células que presentan las mismas alteraciones genéticas.

UNA TERAPIA EN PAÑALES

Ante todo, es importante no perder de vista que los sucesos que aquí se relatan son algunos de los primeros pasos de una terapia cuyos ensayos clínicos cuentan con apenas algo más de diez años de vida. Cuando, por aquel entonces, el concepto del que parte la terapia génica comenzó a tomar forma –introducir genes en las células enfermas de los pacientes para compensar la falta o el funcionamiento defectuoso de otros genes que dan lugar a una enfermedad–, su puesta en práctica parecía bastante simple. Sin embargo las cosas no fueron tan fáciles. Los científicos tuvieron que lidiar con numerosas dificultades –quizá la más persistente sea la corta duración de los efectos terapéuticos–, que requirieron una mejor comprensión de los procesos inmunológicos y de los fenómenos tóxicos asociados a esta terapia, acompañado de un cada día más sofisticado diseño de los sistemas empleados para introducir los genes, verdaderas maravillas de la biología molecular. A la terapia génica siempre se le atribuyeron dos ventajas que la colocaban por encima de las otras terapias convencionales. En primer lugar, esta terapia no tenía por qué conformarse con calmar los síntomas de las enfermedades ni con resolver las distintas alteraciones que éstas ocasionan. Su declaración de principios fue más radical: remontarse a las raíces de donde nacen las enfermedades, a aquellas alteraciones genéticas que las ocasionan, para resolverlas y de esta forma curar al paciente. Es por ello que sus primeros pasos se dirigieron a las numerosas enfermedades hereditarias, cuya aparición está más relacionada con la carga genética de quien la padece que con posibles influencias ambientales. Estas enfermedades son apodadas "huérfanas", pues como afectan a un reducido número de personas no suelen atraer el interés de la industria farmacéutica.

UNA TERAPIA SEGURA

La otra ventaja que también se le atribuyó a la terapia génica era carecer de los peligrosos efectos colaterales o adversos que pueden ocasionar las terapias convencionales. Como recuerda un reciente editorial de la prestigiosa revista científica *The Lancet*, durante mucho tiempo la terapia génica fue considerada "segura". Segura porque los vehículos de los que se vale para introducir los genes terapéuticos en el organismo del paciente son diseñados y desarrollados cuidadosamente en laboratorio previendo de antemano sus peligros potenciales. Los vehículos más comúnmente usados –los llamados vectores virales– son virus a los que se les quitan aquellos genes que les permiten reproducirse dentro del organismo y ocasionar la enfermedad, para poner en su lugar los genes terapéuticos que han de ser metidos de contrabando en las células enfermas.

Pero en los últimos años las cosas han cambiado un poco. Si bien las enfermedades hereditarias siguen en la mira de los investigadores que trabajan en terapia génica, actualmente el foco se ha desplazado a dolencias que afectan a mayores porcentajes de la población mundial (que ejercen más presión sobre la ciencia y representan un mercado más apetitoso para la industria biotecnológica), como son las enfermedades autoinmunes, cardiovasculares, degenerativas y el cáncer. En cuanto a su seguridad, este tema merece un párrafo aparte.

SUCESOS INESPERADOS

Jesse Gelsinger era un joven de Arizona, Estados Unidos, que padecía una rara enfermedad hereditaria (causada por una deficiencia en la enzima otnithina transcarbamylasa) que, como la gran mayoría de estas enfermedades "huérfanas", no tiene cura, y que aun siendo tratada con dieta y fármacos puede conducir a la muerte. En 1999, Gelsinger tomó parte del protocolo de investigación #9512-139 del Instituto de Terapia Génica Humana de la Universidad de Pennsylvania, que tenía por objetivo determinar cuál era el grado de toxicidad de cierta terapia génica en experimentación.

Para sorpresa de los mismos investigadores, el 17 de septiembre Gelsinger murió. Y no precisamente a causa de su enfermedad. Cuando la noticia se hizo pública los medios no pudieron sino preguntarse qué había sido de la supuesta inocuidad de estas terapias.

La comunidad científica, como suele suceder en estos casos, se tomó su tiempo para responder. Entre el 8 y el 10 de diciembre, el Comité Asesor de ADN Recombinante (*Recombinant DNA Advisory Committee, RAC*), organismo dependiente de la Administración de Drogas y Medicamentos de los Estados Unidos (*Food And Drug Administration, FDA*) y el organismo responsable de monitorear los ensayos clínicos de terapia génica del Instituto Nacional de Salud de dicho país (*National Institute of Health, NIH*) se reunieron para oír el descargo de los responsables de la investigación y analizar lo sucedido.

PISTAS PARA RESOLVER UN MISTERIO

James Wilson, director del instituto en el cual se produjo el incidente, fue quien expuso los hechos. En su número de enero, la revista científica *Nature Medicine* hace una reseña de los elementos más significativos de dicha exposición. En primer lugar, otro participante del ensayo clínico en cuestión, que se hallaba en el mismo estado de salud que Gelsinger, recibió el mismo tratamiento, pero no experimentó ningún efecto adverso comparable. Por otra parte, si bien a estos pacientes se les administraron dosis que habían sido bien toleradas en una multitud de ensayos clínicos, hay que remarcar que la cantidad en cuestión se encuentra en el límite máximo de lo permitido. De la conjunción de ambos datos surge la pregunta de si la dosis no ha sido exagerada para esta enfermedad en este paciente en particular.

Otra pregunta es si el vector utilizado (adenovirus) es el adecuado para abordar esta enfermedad. Una de sus características es que debe ser administrado repetidas veces para que su efecto terapéutico se mantenga en el tiempo, pero al ser una enfermedad que acompaña al paciente de por vida, la exposición repetida a este vector puede originar una respuesta inmunológica. Según el descargo realizado por Wilson, algunos marcadores biológicos sugieren que el paciente podría haber experimentado un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica que suele ser asociado con el problema respiratorio que causó la muerte de Gelsinger. Lo extraño del caso es que ninguna experiencia previa realizada en animales ha sugerido que estos vectores pueden causar este tipo de problemas pulmonares.

En definitiva: si bien no hay duda de que la muerte de Gelsinger fue causada por la terapia génica que se le administró, el porqué es todavía un misterio que espera ser develado.

UN LLAMADO DE ATENCION

Para el doctor Osvaldo Podhajcer, quien estudia distintos tipos de terapias génicas en el Instituto de Investigaciones Bioquímicas Fundación Campomar, "si bien esta muerte es atribuible a la terapia génica, debe ser puesta en el contexto de que es la primera vez que ocurre cuando hasta el momento son más de 3000 los pacientes que se han visto involucrados en ensayos clínicos".

"Por otro lado, hay que reconocer que aunque se le conocen ciertas respuestas inmunológicas asociadas a los vectores adenovirales, el tipo de respuesta inflamatoria que se verificó en este paciente no era una de ellas, lo que indica que en este campo todavía hay elementos que no conocemos. Aún así, los resultados de este ensayo no pueden ser extrapolados a otros tipos de ensayos de terapia génica". Las medidas tomadas por la FDA parecen concordar con esta afirmación. Este organismo estatal norteamericano (equivalente al Anmat argentino) sólo ha exigido que se detengan los ocho ensayos clínicos que se realizaban en el Instituto de Terapia Génica Humana de la Universidad de Pennsylvania, lugar en donde ocurrió la muerte de Gelsinger.

Por su parte, y luego de analizar el caso, los responsables de la revista *Nature Medicine* sostienen que "la muerte de Jesse Gelsinger es un claro llamado de atención. Como toda intervención médica, la terapia génica es potencialmente peligrosa". Pero si bien la muerte de este paciente le ha dado a la comunidad biomédica una pausa para pensar, "no ha modificado el hecho de que la terapia génica es un área relevante e importante de la investigación que está lista para ser testeada en ensayos clínicos cuidadosamente diseñados".

CUANDO ES LA PREGUNTA

"Justamente eso es lo que sugieren algunos de los trabajos científicos presentados y analizados en el reciente Congreso Internacional de Terapia Génica en Cáncer que se realizó en San Diego (Estados Unidos), entre el 10 y el 12 de diciembre último (apenas terminada la reunión de la RAC y el NIH).

"Si en algún momento se planteó la pregunta de si la terapia génica podría ser utilizada para tratar el cáncer, hoy lo que la comunidad científica se pregunta es cuándo –señala el doctor Podhajcer, luego de asistir al mencionado encuentro científico–. Se calcula que dentro de 3 o 4 años ya se estarán comercializando los primeros tratamientos de terapia génica para distintos tipos de cáncer."

En parte, estas felices expectativas son el fruto de la férrea presión ejercida sobre los organismos sanitarios gubernamentales y las entidades que nuclean a los científicos, por parte de las asociaciones de pacientes y familiares (y en menor medida de la industria fármaco y biotecnológicas) que han logrado concentrar gran parte de la investigación de la terapia génica en esta enfermedad. Se estima que alrededor del 60% del total de los más de 300 ensayos clínicos que se han realizado en esta última década corresponden al cáncer.

ENSAYOS CLINICOS AVANZADOS

De los trabajos presentados en el congreso, uno de los dos más promisorios se llevó a cabo en la Universidad de Michigan (Estados Unidos). "Allí se han obtenido resultados muy importantes al tratar a los pacientes con antígenos de histocompatibilidad (HLA), con el objetivo de generar una respuesta del sistema inmunológico contra el tumor", señala Podhajcer. Los HLA son unas moléculas que se encuentran en la superficie de las células; estas moléculas permiten que el sistema inmunológico distinga a una célula que pertenece al organismo de una ajena. Al introducir en las células tumorales los genes que dirigen la producción de antígenos ajenos al organismo del paciente, el sistema inmunológico las considera no propias y las ataca.

Esta terapia génica desarrollada para tratar al más agresivo de los tumores cutáneos –el melanoma– ya ha superado con éxito los ensayos clínicos de fase I (destinados a evaluar la toxicidad del producto) y los de fase II (que tienen por objetivo determinar cuál es la dosis más adecuada), y finalmente ha entrado ya en fase III (en la que se compara su efectividad con la de las terapias convencionales), superada la cual todo medicamento cuenta con el visto bueno para ser aplicado en la clínica.

ONIX Y P53

Otra línea de investigación que ha pasado satisfactoriamente los ensayos clínicos de fase II, y que se propone ingresar en fase III, está destinado al tratamiento de ciertos tumores de cabeza y cuello. El nombre académico y comercial de este vector adenoviral es ONIX, y en los estudios realizados hasta el momento se ha verificado una importante respuesta antitumoral cuando es administrado en combinación con medicación citoestática convencional (cisplatino).

La particularidad de ONIX es que actúa sólo en aquellas células cuyo gen p53 se encuentra mutado. El gen p53 es aquel responsable de regular la muerte celular programada (apoptosis): ante cualquier alteración genética significativa que afecte al crecimiento y la supervivencia de la célula, la activación de este gen induce el suicidio celular. Cuando el p53 se encuentra alterado, la célula acumula mutaciones genéticas y puede transformarse en una célula tumoral.

INOCENCIA Y MADUREZ

"En un gran número de pacientes que participan de estos ensayos clínicos se están obteniendo efectos positivos, aunque todavía no se tiene muy en claro cuáles son los mecanismos por los que actúan estas terapias", afirma Podhajcer. Evidentemente, hace falta mucho más trabajo de investigación al respecto.

"Si acepta las lecciones que enseña la muerte de Gelsinger –se puede leer en el citado reporte de *Nature Medicine*–, la comunidad médica que trabaja en terapia génica podrá resurgir más fuerte y mejor preparada para avanzar en este emergente campo de la medicina."

En otras palabras, es posible que se haya perdido cierta inocencia con la que los científicos abordaban la casi utópica inocuidad de la terapia génica. Pero si esta pérdida de la inocencia acompaña la madurez que los ensayos clínicos aquí mencionados parecen aportarle a este joven campo de la investigación biotecnológica, es muy probable que la primera década este nuevo siglo sea testigo de surgimiento de una nueva alternativa terapéutica para combatir al siempre escurridizo cáncer.

NOVEDADES EN CIENCIA

SI PUEDE, CAMINE MUCHO

NewScientist

Ya se sabe: caminar es un excelente ejercicio para mantener una buena salud. Pero un grupo de científicos ingleses descubrió que es mejor hacer una larga caminata de un tirón, y no varias cortas que sumen el mismo recorrido. Recientemente, el doctor Steve Bird y su equipo –del Canterbury Christ Church University College, en Kent, Inglaterra– convocaron a más de cincuenta voluntarios que normalmente no hacen ninguna clase de ejercicio. Y los dividieron en cuatro grupos: algunos quedaron como control, y no hicieron nada; otros tuvieron que caminar alrededor de 20 a 40 minutos por día, y sin parar; un tercer grupo hizo dos turnos diarios de entre 10 y 15 minutos; y el ultimo grupo caminó de 5 a 10 minutos tres veces por día. Así durante cuatro meses.

Pasada la prueba, Bird y sus colegas reunieron a los voluntarios y descubrieron que los que habían caminado de 20 a 40 minutos diarios, sin detenerse, mostraban los menores niveles de apolipoproteína II en la sangre, una grasa asociada a las enfermedades cardíacas. Y también eran los que mostraban las más significativas caídas de lipoproteína de baja densidad, otra grasa dañina de la sangre. De todos modos, los otros dos grupos de caminantes ("intermedios" e "inferiores") disminuyeron notablemente la cantidad de ambas grasas respecto de los que no habían caminado. Finalmente, todos los caminantes subieron sus niveles de apolipoproteína I en la sangre, una grasa "buena", asociada con la desobstrucción de las arterias.

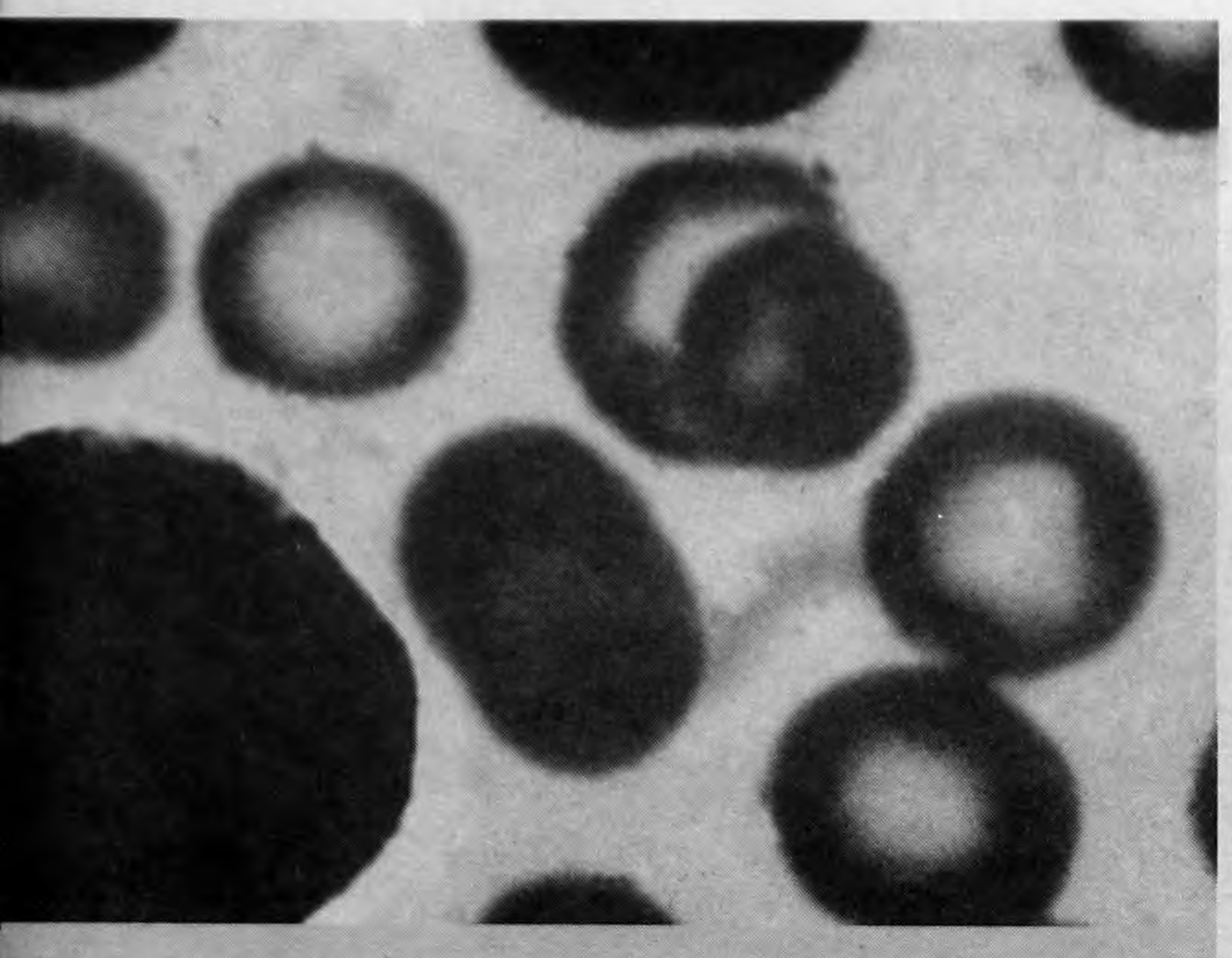
PULPOS LUMINOSOS



DISCOVERY

Los pulpos son criaturas realmente curiosas, inteligentes y... luminosas. Bueno, no todos, pero algunos sí. Cuando el biólogo marino Sonke Johnsen –del Woods Hole Oceanographic Institute, de Maine, EE.UU.– capturó un pulpo de la especie *Stauroteuthis syrtensis*, que nadaba a unos 700 metros de profundidad, no se imaginó la sorpresa que le esperaba. El animal, de color rojizo anaranjado, no mucho más grande que su mano, le llamó mucho la atención: en lugar de las tradicionales ventosas con forma de taza, sus tentáculos estaban completamente cubiertos de unas protuberancias blancas y redondeadas. Johnsen recordó que ya había visto algo parecido en torno a las bocas de otras dos especies de pulpos. Y que en esos casos esos bultitos eran una suerte de faroles, con los que aquellos animales producían señales luminosas generadas mediante reacciones bioquímicas. Entonces, era muy probable que el *Stauroteuthis syrtensis* también fuera luminoso, pero a lo grande. Esa misma noche, Johnsen colocó al cefalópodo en un cuarto oscuro. Y cuando lo tocó, para estimularlo, se quedó helado: el pulpo comenzó a brillar con una luz azulada.

Los *S. syrtensis* podrían usar su luminosidad para atraer parejas en las oscuras profundidades del mar. O incluso, para conseguir comida: tal vez, su luz azulada llama la atención de pequeños crustáceos, que al acercase lo suficiente quedarían pegados a la pegajosa boca del pulpo. Desde hace tiempo, los científicos saben que los pulpos son animales inteligentes. Y ahora, con más razón, se puede decir que son verdaderamente brillantes.



han aprendido a modificarlos, ingeniería genética mediante, dando lugar a los *vectores virales*. En teoría, crear un vector viral es bastante simple: se toma un virus que tenga especial predilección por las células de interés que se pretende tratar, se le quitan aquellos genes que permiten que el virus se reproduzca dentro del organismo humano y se colocan en su lugar los genes terapéuticos.

El siguiente paso es poner en contacto al vector viral con las células de interés. Para ello existen dos estrategias: inyectar el vector en el tejido que contiene a las células de interés (terapia in vivo) o extraer algunas células de interés del paciente, ponerlas en contacto con el vector en el laboratorio y volver a colocarlas, ahora infectadas por el vector, en su lugar de origen (terapia ex vivo).

En el caso de las terapias génicas desarrolladas para tratar distintos tipos de cáncer, los científicos corren al menos con una ventaja. El objetivo ya no es curar la célula tumoral sino destruirla, con lo cual no hay que preocuparse porque los genes terapéuticos sigan vigentes a medida que las células de interés mueren y son reemplazadas por otra generación de células que presentan las mismas alteraciones genéticas.

Drug Administration, FDA) y el organismo responsable de monitorear los ensayos clínicos de terapia génica del Instituto Nacional de Salud de dicho país (*National Institute of Health, NIH*) se reunieron para oír el descargo de los responsables de la investigación y analizar lo sucedido.

PISTAS PARA RESOLVER UN MISTERIO

James Wilson, director del instituto en el cual se produjo el incidente, fue quien expuso los hechos. En su número de enero, la revista científica *Nature Medicine* hace una reseña de los elementos más significativos de dicha exposición. En primer lugar, otro participante del ensayo clínico en cuestión, que se hallaba en el mismo estado de salud que Gelsinger, recibió el mismo tratamiento, pero no experimentó ningún efecto adverso comparable. Por otra parte, si bien a estos pacientes se les administraron dosis que habían sido bien toleradas en una multitud de ensayos clínicos, hay que remarcar que la cantidad en cuestión se encuentra en el límite máximo de lo permitido. De la conjunción de ambos datos surge la pregunta de si la dosis no ha sido exagerada para esta enfermedad en este paciente en particular.

Otra pregunta es si el vector utilizado (adenovirus) es el adecuado para abordar esta enfermedad. Una de sus características es que debe ser administrado repetidas veces para que su efecto terapéutico se mantenga en el tiempo, pero al ser una enfermedad que acompaña al paciente de por vida, la exposición repetida a este vector puede originar una respuesta inmunológica. Según el descargo realizado por Wilson, algunos marcadores biológicos sugieren que el paciente podría haber experimentado un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica que suele ser asociado con el problema respiratorio que causó la muerte de Gelsinger. Lo extraño del caso es que ninguna experiencia previa realizada en animales ha sugerido que estos vectores pueden causar este tipo de problemas pulmonares.

En definitiva: si bien no hay duda de que la muerte de Gelsinger fue causada por la terapia génica que se le administró, el porqué es todavía un misterio que espera ser develado.

UN LLAMADO DE ATENCION

Para el doctor Osvaldo Podhajcer, quien estudia distintos tipos de terapias génicas en el Instituto de Investigaciones Bioquímicas Fundación Campomar, "si bien esta muerte es atribuible a la terapia génica, debe ser puesta en el contexto de que es la primera vez que ocurre cuando hasta el momento son más de 3000 los pacientes que se han visto involucrados en ensayos clínicos".

"Por otro lado, hay que reconocer que aunque se le conocen ciertas respuestas inmunológicas asociadas a los vectores adenovirales, el tipo de respuesta inflamatoria que se verificó en este paciente no era una de ellas, lo que indica que en este campo todavía hay elementos que no conocemos. Aún así, los resultados de este ensayo no pueden ser extrapolados a otros tipos de ensayos de terapia génica". Las medidas tomadas por la FDA parecen concordar con esta afirmación. Este organismo estatal norteamericano (equivalente al Anmat argentino) sólo ha exigido que se detengan los ocho ensayos clínicos que se realizaban en el Instituto de Terapia Génica Humana de la Universidad de Pennsylvania, lugar en donde ocurrió la muerte de Gelsinger.

Por su parte, y luego de analizar el caso, los responsables de la revista *Nature Medicine* sostienen que "la muerte de Jesse Gelsinger es un claro llamado de atención. Como toda intervención médica, la terapia génica es potencialmente peligrosa". Pero si bien la muerte de este paciente le ha dado a la comunidad biomédica una pausa para pensar, "no ha modificado el hecho de que la terapia génica es un área relevante e importante de la investigación que está lista para ser testeada en ensayos clínicos cuidadosamente diseñados".

CUANDO ES LA PREGUNTA

"Justamente eso es lo que sugieren algunos de los trabajos científicos presentados y analizados en el reciente Congreso Internacional de Terapia Génica en Cáncer que se realizó en San Diego (Estados Unidos), entre el 10 y el 12 de diciembre último (apenas terminada la reunión de la RAC y el NIH).

"Si en algún momento se planteó la pregunta de si la terapia génica podría ser utilizada para tratar el cáncer, hoy lo que la comunidad científica se pregunta es cuándo –señala el doctor Podhajcer, luego de asistir al mencionado encuentro científico–. Se calcula que dentro de 3 o 4 años ya se estarán comercializando los primeros tratamientos de terapia génica para distintos tipos de cáncer."

En parte, estas felices expectativas son el fruto de la férrea presión ejercida sobre los organismos sanitarios gubernamentales y las entidades que nuclean a los científicos, por parte de las asociaciones de pacientes y familiares (y en menor medida de la industria fármaco y biotecnológicas) que han logrado concentrar gran parte de la investigación de la terapia génica en esta enfermedad. Se estima que alrededor del 60% del total de los más de 300 ensayos clínicos que se han realizado en esta última década corresponden al cáncer.

ENSAYOS CLINICOS AVANZADOS

De los trabajos presentados en el congreso, uno de los dos más promisorios se llevó a cabo en la Universidad de Michigan (Estados Unidos). "Allí se han obtenido resultados muy importantes al tratar a los pacientes con antígenos de histocompatibilidad (HLA), con el objetivo de generar una respuesta del sistema inmunológico contra el tumor", señala Podhajcer. Los HLA son unas moléculas que se encuentran en la superficie de las células; estas moléculas permiten que el sistema inmunológico distinga a una célula que pertenece al organismo de una ajena. Al introducir en las células tumorales los genes que dirigen la producción de antígenos ajenos al organismo del paciente, el sistema inmunológico las considera no propias y las ataca.

Esta terapia génica desarrollada para tratar al más agresivo de los tumores cutáneos –el melanoma– ya ha superado con éxito los ensayos clínicos de fase I (destinados a evaluar la toxicidad del producto) y los de fase II (que tienen por objetivo determinar cuál es la dosis más adecuada), y finalmente ha entrado ya en fase III (en la que se compara su efectividad con la de las terapias convencionales), superada la cual todo medicamento cuenta con el visto bueno para ser aplicado en la clínica.

ONIX Y P53

Otra línea de investigación que ha pasado satisfactoriamente los ensayos clínicos de fase II, y que se propone ingresar en fase III, está destinado al tratamiento de ciertos tumores de cabeza y cuello. El nombre académico y comercial de este vector adenoviral es ONIX, y en los estudios realizados hasta el momento se ha verificado una importante respuesta antitumoral cuando es administrado en combinación con medicación citoestática convencional (cisplatino).

La particularidad de ONIX es que actúa sólo en aquellas células cuyo gen p53 se encuentra mutado. El gen p53 es aquel responsable de regular la muerte celular programada (apoptosis): ante cualquier alteración genética significativa que afecte al crecimiento y la supervivencia de la célula, la activación de este gen induce el suicidio celular. Cuando el p53 se encuentra alterado, la célula acumula mutaciones genéticas y puede transformarse en una célula tumoral.

INOCENCIA Y MADUREZ

"En un gran número de pacientes que participan de estos ensayos clínicos se están obteniendo efectos positivos, aunque todavía no se tiene muy en claro cuáles son los mecanismos por los que actúan estas terapias", afirma Podhajcer. Evidentemente, hace falta mucho más trabajo de investigación al respecto.

"Si acepta las lecciones que enseña la muerte de Gelsinger –se puede leer en el citado reporte de *Nature Medicine*–, la comunidad médica que trabaja en terapia génica podrá resurgir más fuerte y mejor preparada para avanzar en este emergente campo de la medicina."

En otras palabras, es posible que se haya perdido cierta inocencia con la que los científicos abordaban la casi utópica inocuidad de la terapia génica. Pero si esta pérdida de la inocencia acompaña la madurez que los ensayos clínicos aquí mencionados parecen aportarle a este joven campo de la investigación biotecnológica, es muy probable que la primera década este nuevo siglo sea testigo de surgimiento de una nueva alternativa terapéutica para combatir al siempre escurridizo cáncer.

NOVEDADES EN CIENCIA

SI PUEDE, CAMINE MUCHO

NewScientist

Ya se sabe: caminar es un excelente ejercicio para mantener una buena salud. Pero un grupo de científicos ingleses descubrió que es mejor hacer una larga caminata de un tirón, y no varias cortas que sumen él mismo recorrido. Recientemente, el doctor Steve Bird y su equipo –del Canterbury Christ Church University College, en Kent, Inglaterra– convocaron a más de cincuenta voluntarios que normalmente no hacen ninguna clase de ejercicio. Y los dividieron en cuatro grupos: algunos quedaron como control, y no hicieron nada; otros tuvieron que caminar alrededor de 20 a 40 minutos por día, y sin parar; un tercer grupo hizo dos turnos diarios de entre 10 y 15 minutos; y el ultimo grupo caminó de 5 a 10 minutos tres veces por día. Así durante cuatro meses.

Pasada la prueba, Bird y sus colegas reunieron a los voluntarios y descubrieron que los que habían caminado de 20 a 40 minutos diarios, sin detenerse, mostraban los menores niveles de apolipoproteína II en la sangre, una grasa asociada a las enfermedades cardíacas. Y también eran los que mostraban las más significativas caídas de lipoproteína de baja densidad, otra grasa dañina de la sangre. De todos modos, los otros dos grupos de caminantes ("intermedios" e "inferiores") disminuyeron notablemente la cantidad de ambas grasas respecto de los que no habían caminado. Finalmente, todos los caminantes subieron sus niveles de apolipoproteína I en la sangre, una grasa "buena", asociada con la desobstrucción de las arterias.

PULPOS LUMINOSOS



DISCOVERY

Los pulpos son criaturas realmente curiosas, inteligentes y... luminosas. Bueno, no todos, pero algunos sí. Cuando el biólogo marino Sonke Johnsen –del Woods Hole Oceanographic Institute, de Maine, EE.UU.– capturó un pulpo de la especie *Stauroteuthis syrtensis*, que nadaba a unos 700 metros de profundidad, no se imaginó la sorpresa que le esperaba. El animal, de color rojizo anaranjado, no mucho más grande que su mano, le llamó mucho la atención: en lugar de las tradicionales ventosas con forma de taza, sus tentáculos estaban completamente cubiertos de unas protuberancias blancas y redondeadas. Johnsen recordó que ya había visto algo parecido en torno a las bocas de otras dos especies de pulpos. Y que en esos casos esos bultitos eran una suerte de faroles, con los que aquellos animales producían señales luminosas generadas mediante reacciones bioquímicas. Entonces, era muy probable que el *Stauroteuthis syrtensis* también fuera luminoso, pero a lo grande. Esa misma noche, Johnsen colocó al cefalópodo en un cuarto oscuro. Y cuando lo tocó, para estimularlo, se quedó helado: el pulpo comenzó a brillar con una luz azulada.

Los *S. syrtensis* podrían usar su luminosidad para atraer parejas en las oscuras profundidades del mar. O incluso, para conseguir comida: tal vez, su luz azulada llama la atención de pequeños crustáceos, que al acercase lo suficiente quedarían pegados a la pegajosa boca del pulpo. Desde hace tiempo, los científicos saben que los pulpos son animales inteligentes. Y ahora, con más razón, se puede decir que son verdaderamente brillantes.

Una ventana abierta al cielo

Hace 200 años el astrónomo inglés William Herschel descubría la radiación infrarroja. He aquí la historia.

POR ALICIA RIVERA
El País de Madrid

La radiación infrarroja, que es una amplia ventana abierta al cielo por la que entra desde hace tiempo una ingente cantidad de información sobre fenómenos y objetos del universo, ha cumplido el pasado 11 de febrero 200 años para la ciencia. En esa fecha, el astrónomo británico sir **William Herschel** publicó un artículo en el que daba cuenta de los resultados de los experimentos que había hecho sobre la luz solar o, como él mismo decía, "sobre los poderes caloríficos de los rayos coloreados".

Herschel descomponía la luz solar en su espectro, obteniendo un arco iris, y colocaba un termómetro en la luz de cada color. El color rojo producía el máximo aumento de temperatura. Pero la mayor sorpresa fue descubrir que cuando colocaba el termómetro fuera del espectro, un poco más allá del rojo del arco iris, la temperatura era aún mayor, aunque no hubiera luz visible en esa zona. Como buen científico, Herschel dedujo lo que pasaba: el termómetro estaba registrando un calor radiante invisible que él denominó rayos caloríficos. Es más, él demostró que esos rayos caloríficos, la radiación infrarroja, obedecía las mismas leyes de reflexión y refracción que la luz visible.

MUCHA ENERGIA

Lo que pasa en este experimento es que el vidrio del termómetro absorbe mucha energía de longitudes de onda larga (el color rojo y el infrarrojo). La luz del Sol se refleja en el mercurio y sale, pero mientras la radiación azul sale, la roja y la infrarroja quedan en parte atrapadas en el vidrio del termómetro, que se calienta, y éste calienta el mercurio.

En realidad, desde las ondas radio hasta los rayos gamma pasando por las microondas, el infrarrojo, la luz visible, el ultravioleta y los rayos X, es el mismo espectro electromagnético con frecuencia cada vez mayor (o longitud de onda cada vez menor).

Aunque los ojos humanos sólo ven el rango de luz visible, el universo está lleno de radiaciones de todo el espectro electromagnético, los fenómenos y cuerpos más calientes emiten más allá del azul; los más fríos, más allá del rojo. Para no perderse toda esta información, los astrónomos han tenido que colocar telescopios especiales en órbita, por encima de la atmósfera que intercepta casi todas las radiaciones excepto la visible. En infrarrojo, telescopios espaciales como el ISO europeo o la cámara Nicmos del Hubble han abierto toda una nueva ventana al cielo, que Herschel no podía imaginar.

Pero las aplicaciones de los rayos caloríficos de Herschel no se limitan al estudio del universo. Detectores sensibles al calor del cuerpo humano, por ejemplo, se utilizan en sistemas de alarma, en equipos de rescate de personas enterradas o en satélites de observación de la Tierra para medir temperaturas de los océanos.



RETRATO DE WILLIAM HERSCHEL (1738-1822), UNO DE LOS ASTRONOMOS MAS FAMOSOS DEL SIGLO XVIII. Royal Astronomical Society.

JUEGOS CIENTIFICOS
Concurso Futuro Editorial Gedisa

–Bueno –dijo Kuhn– hubo bastantes respuestas. Los acertijos que responden a paradigmas numéricos tienen repercusión.
–¿Usted cree que los paradigmas numéricos son inconmensurables con los paradigmas lógicos? –preguntó Carnap.
–Inconmensurabilísimos –dijo Kuhn, al tiempo que se cruzaban con un "sociólogo de la ciencia" que iba en un carro arrastrado por dos pasantes–, mi teoría de los paradigmas me ha dado muchas satisfacciones.
–Lo que no me convence es el tema de la inconmensurabilidad –dijo Quine.
–Bueno, que justo usted diga eso –le contestó Kuhn–; ¿y qué me dice de sus problemas con la traducción?
–Mire... –dijo Quine, pero en eso se dieron de bruces con el famoso lógico Raymond Smullyan.
–Al fin –dijo Putnam– me estaban diciendo que usted tiene un acertijo diabólico para proponernos.
–Así es –contestó Smullyan– es un acertijo diabólico, o por lo menos yo lo llamo así.
–Bah, no será para tanto –dijo Quine.
–Nada es nunca para tanto –dijo Carnap.
–El diablo no existe –dijo Putnam– luego, los acertijos diabólicos no pueden existir.
–Puede ser, pero veamos ese dichoso acertijo –dijo Goodman–. Seguro que ni se acerca al "enigma de Nelson Goodman".
–Que tampoco era para tanto –dijo Quine. Desde que había destruído (o creído destruir) la distinción entre proposiciones analíticas y sintéticas, adoptaba una posición ligeramente soberbia.
–Bien –dijo Smullyan–, aquí va.
A nuestros lectores: síganlo con atención.

Leonardo Moledo

EL ACERTIJO DIABOLICO DE RAYMOND SMULLYAN

–La cosa es así –empezó Smullyan–. Dos personas, digamos A y B, hacen cada una una oferta.

Oferta de A: Tienen que formular un enunciado. Si el enunciado es verdadero, ganan exactamente mil dólares. Si el enunciado es falso, entonces ganan menos o más de mil dólares, pero no mil dólares exactamente.

Oferta de B: Tienen que formular un enunciado. Sea el enunciado verdadero o falso, ganan más de mil dólares.

¿Cuál de las dos ofertas es mejor?

–Bah, mil dólares no es tanto –dijo Quine.
–Aparentemente, la mejor oferta es la de B, porque garantiza más de mil dólares –dijo Kuhn–. En cambio, con la oferta de A no hay certeza de ganar más de mil dólares.
–Eso es lo que dice la mayoría de la gente –dijo Smullyan.
–Lo cual parece indicar que la oferta de A es la mejor –dijo Goodman.
–Yo no digo nada sobre cuál es la mejor oferta –dijo Smullyan–. Pero a mi vez, les hago *yo* una oferta. Si alguno de ustedes está dispuesto a hacerme la oferta de A, les pagaré mil dólares por adelantado y les aseguro que puedo ganarles todo el dinero que quiera, digamos un millón de dólares.
–¿Y para qué sirve un millón de dólares? –exageró Quine.
–Bueno –dijo Smullyan–. ¿Alguno juega?

¿Pueden nuestros lectores averiguar de qué manera Smullyan podía ganarle un millón de dólares a quien le hiciera la oferta A y, en consecuencia, cuál de las dos ofertas era la mejor? Si lo descubren, envíen la respuesta a Belgrano 673, o por e-mail a futuro@pagina12.com.ar, y los primeros cincuenta recibirán, si no un millón de dólares, al menos un libro de la Editorial Gedisa.

RESPUESTAS AL ACERTIJO DEL SABADO PASADO

```
  6316
  x 16
------
 37896
 6316
------
101056
```


LIBROS Y PUBLICACIONES

ESCUELA DE FRANKFURT. RAZON, ARTE Y LIBERTAD.
Alicia Entel, Víctor Lenarduzzi y Diego Gerzovich
Eudeba, 234 págs.



Escenario de totalitarismos varios, estados de bienestar, guerras frías y calientes, así como de la impronta más espantosa de la muerte, el siglo XX dio nacimiento a la cultura de masas y la democracia basada en la diversidad del consumo. Pero el retorno de lo reprimido en el paisaje austríaco obliga a renovar el análisis, el pensamiento crítico y la utopía. "El sueño de la razón engendra monstruos".

Alicia Entel, Víctor Lenarduzzi y Diego Gerzovich, proponen una vuelta a la Escuela de Frankfurt, núcleo crítico alrededor del cual se agruparon en los años treinta Herbert Marcuse, Theodor W. Adorno, Max Horkheimer y Walter Benjamin para producir uno de los análisis más lúcidos del siglo XX. La actividad conjunta de estos autores surge como punto de inflexión entre las grandes construcciones filosóficas del siglo XIX y el fin de la utopía del siglo XX. La producción frankfurteana –de exilio forzado en los EE.UU. ante la Segunda Guerra Mundial– rastrea en forma dialéctica, el germen totalitario dentro de la cultura iluminista, las relaciones entre razón y libertad, arte y cultura industrial.

A pesar de cierto pesimismo –también una reflexión desde el desengaño del stalinismo y los juicios de Moscú– constituye materia acertada para problemas que hoy parecen nuevamente lejos de una solución definitiva y más cerca de una "solución final".

Escuela de Frankfurt. Razón arte y libertad, vive también en una zona de inflexión: funciona como introducción al pensamiento clave de esta corriente fundamental del siglo XX –en este sentido se recogen textos de los autores tratados a lo largo de todo el trabajo– y también aporta un nuevo punto de vista, teniendo en cuenta los diferentes abordajes hechos en los setenta, ochenta y noventa, así como la recepción latinoamericana.

CORREO DE LECTORES

Sr. Editor de **Futuro**

Creo importante hacer un comentario sobre el artículo de Pablo Capanna "De la Ley de Murphy a la entropía", publicado en **Futuro** el sábado 5 de febrero. Allí se leía: "En el caso de la comunicación, la entropía sería la acumulación de ruidos, que deriva en una distorsión del sentido". Este es un error, ya que contradice la Teoría Matemática de la Información de Claude Shannon, que en su Teorema Fundamental afirma: "Dado un mensaje, siempre habrá una forma de codificarlo y transmitirlo para que arribe al receptor sin errores".

Esto se logra manejando los elementos de una comunicación a saber:
a) capacidad del canal; b) canal con o sin ruido; c) velocidad del canal; d) entropía del mensaje.

Para la Teoría de Shannon, la entropía es la cantidad de novedad informativa que contiene el mensaje.

Sucintamente, las herramientas para que el mensaje llegue indemne son: a) los códigos antierrores; b) la redundancia, que es la reiteración o repetición y c) variar la velocidad o la capacidad del canal.

La fórmula de la entropía de Shannon es idéntica formalmente a la de la termodinámica, en lo que constituye el más prestigioso ejemplo de uso isomórfico de fórmulas transdisciplinarias, pero cada uno de los elementos que la componen tienen asignados conceptos totalmente diferentes.

Pido la publicación de esta carta, dada la importancia de las computadoras y la telemática, una de cuyas aplicaciones es Internet.

Como complemento, quiero aclarar que los conceptos expresados en mi carta están tomados de la obra titulada *Símbolos, señales y ruidos-La ciencia de la comunicación*, de J. R. Pierce, con traducción castellana de Julio Florez, supervisada personalmente por Claude Shannon. Esta obra fue publicada por la Revista de Occidente (hoy Alianza Editorial), en 1962. El título original del libro fue *Simbols, Signals and Noise*, editado por Harper and Brothers, Publishers de Nueva York en 1961.

Mario Sitnisky.
Abogado y profesor de la UBA.